

NUOVA NOTA 79: ASPETTI PRATICI PER I PAZIENTI IN BLOCCO ORMONALE PER K MAMMARIO E PROSTATICO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La nuova [Nota 79](#), pubblicata sulla [Gazzetta Ufficiale nel Maggio 2015](#), estende finalmente la possibilità di erogare a carico del SSN i farmaci anti-riassorbitivi per la prevenzione della perdita di massa ossea indotta dalla terapia adiuvante nei pazienti affetti da K mammario e prostatico.

Terapia adiuvante nel K mammario e prostatico non metastatico

Le donne affette da **K mammario non metastatico, diagnosticato in pre-menopausa e positivo per i recettori ormonali** (60-70% dei casi), sono candidate dopo la chirurgia a **terapia endocrina adiuvante con tamoxifene** per 5 anni, associato o meno ad analogo del GnRH per 2-5 anni, con o senza chemioterapia, a seconda della biologia e dell'estensione locale e linfonodale di malattia. L'ipogonadismo ipogonadotropo indotto dalla terapia endocrina e, in caso di chemioterapia, la condizione di oligomenorrea/amenorrea (transitoria o prolungata)/menopausa (25-100% dei casi, 80% dopo i 40 anni e 20% prima dei 40 anni) sono i fattori patogenetici responsabili della perdita di massa ossea e del conseguente aumento del rischio fratturativo in questa categoria di pazienti. D'altra parte il tamoxifene, modulatore selettivo dei recettori estrogenici, in corso di ipoestrogenismo, quale quello indotto dalla condizione di ipogonadismo, agisce a livello osseo come agonista estrogenico parziale, svolgendo un'azione "protettiva" che attenua in parte l'effetto sfavorevole dell'ipoestrogenismo a livello osseo.

Le donne affette da **K mammario non metastatico, diagnosticato nella post-menopausa e positivo per i recettori ormonali**, sono invece candidate dopo la chirurgia a **terapia adiuvante con inibitore dell'aromatasi** (letrozolo, anastrozolo, exemestane), per azzerare la quota estrogenica fisiologica prodotta in questa epoca della vita attraverso l'aromatizzazione periferica dell'androstenedione in estrone; anche in queste pazienti è stato dimostrato un aumento del rischio fratturativo conseguente alla terapia adiuvante.

Nel maschio, i pazienti affetti da **K prostatico** con metastasi linfonodali, sottoposto a chirurgia o radioterapia, sono candidati a **terapia adiuvante con blocco androgenico**: con analogo del GnRH o con anti-androgeni (flutamide, bicalutamide, nilutamide, ciproterone acetato) oppure con associazione delle due terapie (blocco androgenico completo). Il blocco androgenico con analogo del GnRH oppure completo determina una condizione di ipogonadismo responsabile della perdita di massa ossea e dell'aumentato rischio fratturativo. Invece i pazienti in terapia con il solo anti-androgeno non sviluppano danno osseo, in quanto l'anti-androgeno blocca il legame del di-idro-testosterone con il suo recettore citoplasmatico, lasciando a monte la possibilità dell'aromatizzazione del testosterone in estradiolo e quindi della sua azione trofica a livello osseo.

Terapia anti-riassorbitiva nel blocco ormonale adiuvante: linee guida

Le linee guida (1,2) per il trattamento anti-riassorbitivo in questo *setting* di pazienti sono schematizzate nella tabella 1. È bene sottolineare che le linee guida si riferiscono a pazienti con normale densità minerale ossea o osteopenici, che aumentano il loro rischio fratturativo a causa della terapia adiuvante; **i pazienti già osteoporotici** (diagnosi densitometrica e/o morfometrica e/o tramite DeFRA) infatti, **sono di per sé, indipendentemente dalla terapia ormonale adiuvante, candidati alla terapia anti-riassorbitiva.**



Gregorio Guabello (gregorio.guabello@gmail.com)

Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica, UO Reumatologia, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

Tabella 1 Linee guida per il trattamento anti-riassorbitivo in corso di blocco degli ormoni sessuali	
Donne con K mammario in pre-menopausa	<p>Supplementazione con calcio e vitamina D</p> <p>Valutazione densitometrica annuale</p> <p>Terapia anti-riassorbitiva se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z-score \leq -2 • z-score \leq -1 con perdita annuale di BMD pari al 5-10%
<p>Donne con K mammario in post-menopausa in terapia con inibitore dell'aromatasi</p> <p>Maschi con K prostatico in blocco androgenico (analogo del GnRH o blocco completo)</p>	<p>Supplementazione con calcio e vitamina D</p> <p>Terapia anti-riassorbitiva se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-score \leq -2 • presenza di almeno due dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> ○ T-score \leq -1.5 ○ età > 65 anni ○ BMI < 20 kg/m² ○ storia familiare di frattura di femore ○ storia personale di frattura da fragilità dopo i 50 anni ○ terapia steroidea cronica > 6 mesi ○ tabagismo (attuale o pregresso)

Evidenze della letteratura

Le evidenze della letteratura inerenti il trattamento anti-riassorbitivo in questo *setting* di pazienti sono schematizzate nella tabella 2.

Tabella 2 Evidenze della letteratura sui farmaci anti-riassorbitivi nei pazienti con blocco ormonale adiuvante	
Donna in pre-menopausa con diagnosi di K mammario	<p>Zoledronato: prevenzione significativa della perdita di massa ossea al dosaggio di 4 mg ev ogni 3-6 mesi (Gnant 2008, Hershman 2010, Shapiro 2011, Kim 2011); non ci sono dati sulle fratture.</p> <p>Risedronato: mantenimento della BMD solo in regime intensivo giornaliero al dosaggio di 30 mg/die (Delmas 1997).</p> <p>Clodronato: rallentamento della perdita ossea solo in regime intensivo giornaliero alla dose di 1600 mg/die (Powles 1998).</p>
Donna in post-menopausa con diagnosi di K mammario in terapia con inibitore dell'aromatasi	<p>Zoledronato: prevenzione significativa della perdita di massa ossea al dosaggio di 4 mg ev ogni 6 mesi (Eidtmann 2010, Llombart 2012, Coleman 2013); non è stato raggiunto l'<i>end-point</i> della riduzione delle fratture.</p> <p>Denosumab: guadagno della BMD e riduzione delle fratture al dosaggio di 60 mg sc ogni 6 mesi (Ellis 2008, Gnant 2015).</p> <p>Risedronato: effetto protettivo sulla BMD al dosaggio di 35 mg/settimana (Confraveux 2007, Greenspan 2008, Van Poznak 2010, Markopoulos 2010).</p> <p>Ibandronato: effetto protettivo sulla BMD al dosaggio di 150 mg/mese (Lester 2008).</p>
Maschio con diagnosi di K prostatico	<p>Zoledronato: effetto protettivo sulla BMD al dosaggio di 4 mg ev/anno oppure 4 mg ev/3-6 mesi (Smith 2003, Michaelson 2007, Ryan 2007, Satoh 2009); non ci sono dati sulle fratture.</p> <p>Denosumab: effetto protettivo sulla BMD e sulla riduzione delle fratture (Smith 2009).</p> <p>Alendronato: effetto protettivo sulla BMD al dosaggio di 70 mg/settimana (Greenspan 2007, Planas 2009).</p>

Farmaci anti-riassorbitivi erogati dal SSN ([Nota 79](#))

La nuova Nota 79 permette di erogare a carico del SSN, in **prevenzione primaria**, i farmaci anti-riassorbitivi nel **“trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con K mammario o uomini con K prostatico”**.

I farmaci anti-riassorbitivi elencati nella Nota 79 sono: **alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab** (quest'ultimo su prescrizione con piano terapeutico da parte dei seguenti specialisti: internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, ginecologo, nefrologo; quindi NON dallo specialista oncologo). I farmaci sono prescrivibili secondo i dosaggi presenti nella scheda tecnica (es zoledronato 5 mg ev/anno, diverso quindi dal dosaggio degli studi clinici di 4 mg ev più volte all'anno che rimane a oggi *off-label*).

Bibliografia

1. Gnant M, Body JJ, Bundred NJ, et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev* [2012, 38: 798-806](#).
2. Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al; ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [2014, 25 suppl 3: 124-37](#).
3. Cesareo R, Terrinoni I, Vescini F, Zini M. Terapia dell'osteoporosi primaria e analisi critica della nota AIFA 79-2015. [Endowiki](#).